Hormonale Kontrazeptiva und Gefäßverschlüsse

Renata Holzinger

1972

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Zander

HORMONALE KONTRAZEPTIVA UND GEFÄSSVERSCHLÜSSE

Eine Zusammenstellung kasuistischer und experimenteller Berichte unter besonderer Berücksichtigung der Gestagene

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Renata Holzinger geb. Panovská
aus Prag

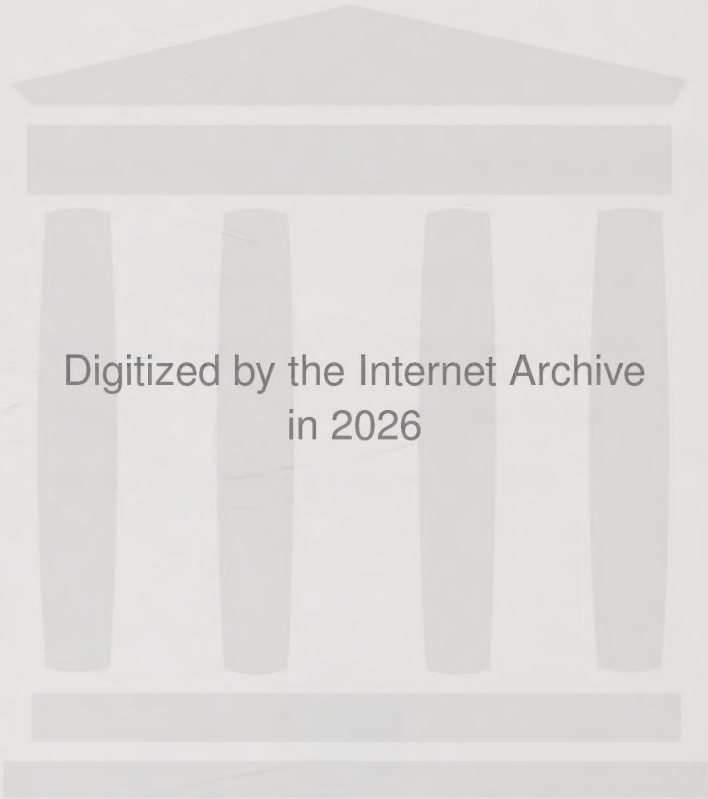
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Ludwig
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. Zander
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	19. 12. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen lieben Eltern


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0043

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	5
B Hauptteil	6
I. Venöse Verschlüsse und Lungenembolien	6
1. Untersuchungen aufgrund retrospektiv erfaßter Daten	6
2. Untersuchungen aufgrund prospektiv erfaßter Daten	8
a) Normale Häufigkeit einer venösen Thromboembolie	8
aa) Häufigkeit bei nichtschwangeren Frauen im reproduktiven Alter	8
bb) Häufigkeit während der Schwangerschaft	9
cc) Häufigkeit im Wochenbett	9
b) Häufigkeit einer venösen Thromboembolie während der Einnahme von Ovulationshemmern	10
II. Arterielle Verschlüsse	13
1. Untersuchungen aufgrund retrospektiv erfaßter Daten	13
a) zerebral	13
b) koronar	15
c) andere arterielle Gefäßgebiete	16
2. Untersuchungen aufgrund prospektiv erfaßter Daten	17
III. Anteil der Gestagene an den thromboembolischen Komplikationen	18
1. Einführung	18
2. Literatur und eigene Ermittlung	20

Seite

IV. Gefäßwandschädigungen durch kontrazeptive Steroide 22
1. Experimentelle und klinische Untersuchungen 22
2. Gefäßverschlüsse in Lungenarterien 23
3. Gefäßverschlüsse im Kopfbereich 25
V. Gefäße unter dem Einfluß von Progesteron 27

C Diskussion 30
I. Gefäßverschlüsse und Lungenembolien 30
II. Anteil der Gestagene an den thromboembolischen Komplikationen 33
III. Gefäßwandschädigung durch kontrazeptive Steroide 34
IV. Gefäße unter dem Einfluß von Progesteron 35

D Zusammenfassung 36

Literaturverzeichnis 37

Lebenslauf 45

A EINLEITUNG

Nach einer Schätzung aus dem Jahre 1968 nehmen 17 - 19 Millionen Frauen orale Kontrazeptiva, die sozialistischen Staaten nicht gerechnet (33). Eine erstaunlich schnelle Verbreitung, wenn man bedenkt, daß erst 1956 PINCUS und Mitarbeiter die Fertilitätskontrolle mit Hilfe einer Östrogen-Gestagen-Kombination begonnen haben.

Diese schnelle Verbreitung der "Pille" ist vor allem auf die fast hundertprozentige Wirksamkeit in der Schwangerschaftsverhütung zurückzuführen. Während sich die gebotene Sicherheit erhöht hat, erschienen einzelne Mitteilungen, welche auf die zum Teil gefährlichen Nebenwirkungen aufmerksam machten. Am meisten wird die Thromboembolie befürchtet, weil sie für die Frau schwerste Folgen haben kann. Die erste Nachricht in der medizinischen Literatur über eine thromboembolische Erkrankung bei einer Frau, die orale Kontrazeptiva genommen hat, kam im Jahre 1961 (40). Damit begann eine breite Diskussion, die sich mit der Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Einnahme von Ovulationshemmern und Thromboembolie beschäftigt.

Angeregt durch Herrn Prof. Dr. H. Ludwig, versuchte ich den gegenwärtigen Stand der Literatur auf diesem Gebiet festzustellen. Dabei konzentrierte ich mein Interesse vor allem auf den Anteil der Gestagene an den thromboembolischen Komplikationen.

B HAUPTTEIL

I. Venöse Verschlüsse und Lungenembolien

1. Untersuchungen aufgrund retrospektiv erfaßter Daten

Zu den wichtigsten Arbeiten auf diesem Gebiet gehören die Berichte von VESSEY und DOLL. Diese Autoren untersuchten verheiratete Frauen im Alter zwischen 16 und 40, die in den Jahren von 1964 bis 1966 wegen thromboembolischer Erkrankung behandelt wurden. Dabei stellten sie fest, daß die Gefahr einer Lungenembolie oder Venenthrombose bei ursprünglich gesunden Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen hatten, neun- bis zehnmal größer ist als bei denen, die keine genommen hatten. 45 % (26 von 58) der Patientinnen mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie hatten Ovulationshemmer eingenommen, von der Kontrollgruppe dagegen nur 9 %.

Es erhöht sich auch das Risiko einer postoperativen thromboembolischen Komplikation. Nach Vessey und Doll ist es drei- bis viermal so groß als bei Frauen, die keine kontrazeptiven Steroide eingenommen haben. Ähnlich berichtet HAEFELI über den postoperativen Verlauf von zehn Patientinnen, denen präoperativ Ovulationshemmer verabreicht worden waren. Bei fünf der zehn Patientinnen traten postoperativ thromboembolische Komplikationen in Form einer Lungenembolie auf. Drei Patientinnen nahmen Noracyclin (Lynestrenol + Mestranol), eine Etalontin (Norethisteronacetat + Äthinylöstradiol) und eine Sequens. Bei der Einnahme von Noracyclin kam es in einem der drei Fälle zu einem tödlichen Ausgang.

HOBEL berichtet über 22 Frauen im reproduktiven Alter, bei denen während einer Zeitspanne von 34 Monaten eine Lungenembolie diagnostiziert wurde. Von acht Frauen, die keine prädisponierenden Faktoren aufwiesen, hatten sieben Ovulationshemmer genommen. ROSENBERG macht auf einen möglichen

Zusammenhang zwischen der Einnahme von Norethinodrel und Thromboembolie aufmerksam. Er berichtet über zwei Fälle einer Lungenembolie nach Einnahme von Norethinodrel.

Nach ATKINSON ist die Gefahr einer Thromboembolie in der ersten Zeit der Einnahme größer. Er referiert über sechs Fälle einer intrakraniellen Venenthrombose als Komplikation während der Einnahme von kontrazeptiven Steroiden. Die längste Einnahmedauer war ein Jahr (Nuvacon: Äthinylöstradiol + Megestrolacetat), in einem anderen Falle drei Monate (Gynovlar: Äthinylöstradiol + Norethisteronacetat), eine dritte Patientin nahm sieben Wochen Lyndiol 2,5 (Lynestrenol + Mestranol). In zwei Fällen betrug die Einnahmedauer sogar nur elf Tage; die Frauen nahmen Metrulen-M (Mestranol + Äthinodioldiacetat) und Gynovlar. Bei der sechsten Patientin ist die Einnahmedauer unbekannt.

Berichte über Venenverschlüsse unter Ovulationshemmern kommen auch aus der Ophtalmologie. HOLLWICH bringt vier Beobachtungen von jungen Frauen, bei denen zum Teil nach langdauernder Medikation folgende Augenleiden auftraten: Präthrombose einer Astvene, inkomplette Zentralvenenthrombose, beidseitige Papillitis, beidseitiges Papillenödem. Die erste Patientin nahm Eugynon (Äthinylöstradiol + Norgestrel), später Lyndiol (Mestranol + Lynestrenol). Im zweiten und vierten Fall wurde Eugynon eingenommen; die dritte Patientin erhielt zwei Tage Amenyl, später 20 Tage Delpregnin (Megestrolacetat + Mestranol) zur Zyklusregulierung. Unter entsprechender Therapie und Absetzen der Ovulationshemmer bildete sich die Präthrombose und das beidseitige Papillenödem vollständig, die Papillitis weitgehend zurück, während die inkomplette Zentralvenenthrombose nur geringe Rückbildungstendenz zeigte. Hollwich hält bei disponierten Frauen einen Zusammenhang mit Ovulationshemmern für wahrscheinlich.

Auch NEUBAUER beschreibt Netzhautdurchblutungsstörungen während der Einnahme der "Pille". Er berichtet über zwei Patientinnen,

bei denen es zu einer massiven venösen Durchblutungsstörung am linken Auge kam. In einem Falle ließ sich eine vorbestehende funktionelle Vasopathie nachträglich nachweisen, bei der zweiten Patientin fand sich kein prädisponierender Faktor. Unter Marcumar kam es zu völliger Rückbildung. Die erste Patientin nahm seit drei Monaten Eugynon (Äthinylöstradiol + Norgestrel) und die zweite seit einem Jahr Noracyclin (Lynestrenol + Mestranol).

Zu den venösen Verschlüssen gehört auch das seltene Budd-Chiari-Syndrom+). Einige Fälle werden in der Literatur mit ausdrücklichem Bezug auf einen möglichen kausalen Zusammenhang mit den kontrazeptiven Steroiden mitgeteilt (61, 25).

2. Untersuchungen aufgrund prospektiv erfaßter Daten

Bei der Auswertung des untersuchten Materiales wurde zunächst ausschließlich die retrospektive Methode angewandt, was zu einer gewissen Einseitigkeit der Betrachtung führte (42). In jüngster Zeit erschienen allerdings Arbeiten, welche die Steigerung der Gefahr einer venösen thromboembolischen Erkrankung während der Einnahme von kontrazeptiven Steroiden bestreiten.

a) Normale Häufigkeit einer venösen Thromboembolie

aa) Häufigkeit bei nichtschwangeren Frauen im reproduktiven Alter

In seiner statistischen Arbeit behandelt DRILL zunächst das normale Vorkommen einer thromboembolischen Erkrankung bei nichtschwangeren Frauen im reproduktiven Alter. Bezogen auf

---

+) Budd-Chiari-Syndrom: Durch Verschluß der Lebervenen entsprechendes Krankheitsbild. Dazu führen intra- und extrahepatische Veränderungen, besonders Tumoreinbrüche und Thrombosen. Auch als Wochenbettkomplikation bekannt.

Fälle, die zu Klinikeinlieferungen führten, beträgt die Zahl 0,9 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr. Bezogen auf Fälle, die von niedergelassenen Ärzten behandelt wurden, ist die Häufigkeit einer oberflächlichen oder tiefen Venenthrombose 2,2 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr. In beiden Gruppen wurden die idiopathischen Fälle und die Patienten mit prädisponierenden Faktoren mitberücksichtigt. Es handelt sich um Daten aus den Vereinigten Staaten, Kanada, England und Wales.

bb) Häufigkeit während der Schwangerschaft

Die Rate der thromboembolischen Erkrankungen während der Schwangerschaft ist wesentlich niedriger. Von 350 661 Schwangerschaften ausgehend, ergeben sich 0,46 Fälle auf 1000 Frauen je neun Monate Schwangerschaft. Extrapoliert man die Häufigkeit während der neun Monate auf eine Jahresbasis, so erhält man eine Rate von 0,61 auf 1000 Schwangerschaften pro Jahr.

cc) Häufigkeit im Wochenbett

Im folgenden untersucht Drill das Vorkommen einer thromboembolischen Erkrankung im Wochenbett, wobei sechs Arbeiten aus den Jahren 1923 bis 1968 registriert werden. Von 199 730 Schwangerschaften ausgehend, ist die Häufigkeit einer venösen Thromboembolie 9,85 Fälle auf 1000 Wöchnerinnen. Von dieser Rate entfallen auf oberflächliche Venenthrombosen 5,3 und auf tiefe Venenthrombosen 4,5 Fälle. Nimmt man drei neuere Arbeiten aus England hinzu, in denen nur tiefe Venenthrombosen berücksichtigt werden, so beträgt die Häufigkeit 3,9 Fälle auf 1000 Schwangerschaften bei 288 268 erfaßten Wöchnerinnen. Diese Zahl umfaßt normale und operative Entbindungen sowie Kaiserschnitte.

Tab. I: Häufigkeit einer Thromboembolie im Wochenbett (nach Drill)

Zahl der Schwangerschaften	Oberflächliche Venenthrombosen		Tiefe Venenthrombosen	
	Zahl der Fälle	Rate+)	Zahl der Fälle	Rate+)
199 730	1 067	5,34	893	4,47
288 268	Angabe fehlt	Angabe fehlt	1 126	3,91

+) Rate auf 1000 Wöchnerinnen

b) Häufigkeit einer venösen Thromboembolie während der Einnahme von Ovulationshemmern

Die Arbeiten, die sich mit der Häufigkeit einer thromboembolischen Komplikation während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva beschäftigen, teilt Drill in prospektive Studien auf breiter statistischer Basis (large-scale) und solche auf schmaler statistischer Basis (small-scale) ein.

In der ersten Gruppe wurden 15 Veröffentlichungen aus den Jahren 1963 - 1970 verarbeitet. Jede Arbeit umfaßt mehr als 1000 Frauenjahre der Einnahme, wodurch eine breite Basis zur Ermittlung der Häufigkeit von thromboembolischen Zwischenfällen gewährleistet wird. Insgesamt wurden 66 915 Frauen während 68 616 Frauenjahren behandelt, und dabei wurden 63 Fälle einer oberflächlichen oder tiefen Venenthrombose festgestellt, was 0,92 Fällen auf 1000 Frauen pro Jahr entspricht. Idiopathische Fälle und Frauen mit prädisponierenden Faktoren wurden mitberücksichtigt.

In der zweiten Gruppe der prospektiven Arbeiten wurden 53 Veröffentlichungen aus den Jahren 1963 - 1970 berücksichtigt, von

denen jede weniger als 1000 Frauenjahre umfaßt. Insgesamt handelt es sich um 13 162 Frauenjahre der Einnahme von Ovulationshemmern. Hier wurden 16 Fälle einer oberflächlichen oder tiefen Venenthrombose registriert, was der Zahl von 1,22 Fällen auf 1000 Frauen pro Jahr entspricht.

Wertet man beide Gruppen der prospektiven Arbeiten zusammen aus, so ergibt sich für die gesamte weibliche Bevölkerung, die orale Kontrazeptiva nimmt, folgendes Bild: Während 81 778 Frauenjahren der Einnahme beträgt die Häufigkeit einer venösen Thromboembolie 0,97 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr; also deutlich weniger als die durchschnittliche Häufigkeit bei nichtschwangeren Frauen im reproduktiven Alter (2,2 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr).

Tab. II: Häufigkeit einer Thromboembolie während der Einnahme kontrazeptiver Steroide (nach Drill)

a) Daten auf breiter statistischer Basis

Zahl der Patientinnen	Zahl der Zyklen	Frauenjahre der Einnahme	Thromboembolische Komplikationen			
			Zu erwartende Daten+)		Beobachtete Daten	
			Zahl der Fälle	Rate auf 1000 Fr. pro Jahr	Zahl der Fälle	Rate auf 1000 Fr. pro Jahr
66 915	876 467	68 616	151	2,2	63	0,92

+) basierend auf den Daten bei nichtschwangeren Frauen im reproduktiven Alter ohne Ovulationshemmer

b) Daten auf schmaler statistischer Basis

Zahl der Patientinnen	Zahl der Zyklen	Frauenjahre der Einnahme	Zahl der thromboembolischen Komplikationen			
			tiefe	oberflächliche	Region nicht genannt	insgesamt
19 863	170 143	13 162	2	10	4	16

II. Arterielle Verschlüsse

1. Untersuchungen aufgrund retrospektiv erfaßter Daten

a) zerebral

Auch die ersten Berichte über zerebrovaskuläre Komplikationen während der Einnahme von kontrazeptiven Steroiden kamen aus England (6, 10, 20, 53). Auf diese Fälle wird später im Zusammenhang mit der Gefäßwandschädigung eingegangen.

COLE referiert über sechs Fälle eines Hirninfarktes bei jungen Frauen, bei denen außer der Einnahme von Ovulationshemmern kein Faktor, der zu einem Schlaganfall führen könnte, in der Anamnese war. Fünf von diesen Frauen haben die Steroidhormone weniger als ein Jahr genommen, was der Meinung von Atkinson entspricht. Als Präparate wurden Enovid (Norethinodrel + Mestranol), Norluten (Norethisteron + Mestranol) und Ortho-Novum (Norethisteron + Mestranol) angegeben.

In der skandinavischen Literatur berichtet ASK-UPMARK über zwei Fälle zerebraler arterieller Thrombose. Einen Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern hält er für wahrscheinlich. Ask-Upmark bringt auch einen interessanten Fall einer Thrombophlebitis und Migräne während der Einnahme von Anovlar (Äthinylöstradiol + Norethisteronacetat). Die Patientin beobachtete die Thrombophlebitis jeden Tag während der Einnahme; früher hatte sie diese Beschwerden nur zum Zeitpunkt der Ovulation gehabt.

In der deutschsprachigen Literatur berichtet MUMENTHALER über die Nebenerscheinungen der hormonalen Antikonzeption auf neurologischem Gebiet. In 15 Fällen wurde eine Auslösung von Kopfschmerzen, bzw. eine Verschlimmerung vorbestehender Migräne unter Ovulationshemmern beobachtet. Die Zunahme der Anfälle war am deutlichsten in den Tagen ohne "Pille", was auch CHERNICK beobachtet hat. Mumenthaler bringt weiter 20 eigene Beobachtungen von Insulten unter

Ovulationshemmern, welche er in den letzten fünf Jahren gesehen hat. Die Arteriographie war in acht Fällen normal, zweimal hat man einen Verschluß der A. cerebri media gefunden, zweimal Parietalarterienverschluß, zweimal A. carotis interna-verschluß. Als Begleitmomente waren es zweimal Adipositas, zweimal Hyperlipidämie, zweimal Migräne, einmal Hypertonie und einmal Phlebitis in früherer Gravidität. Die Einnahmedauer betrug zwischen 36 Monaten und 14 Tagen, das Alter zwischen 20 und 46 Jahren.

Weitere Hirninfarkte nach Verwendung von Ovulationshemmern bringt JAKLITSCH. Er beschreibt sieben Fälle apoplektiform aufgetretener Halbseitenlähmungen bei Frauen im Alter zwischen 21 und 43 Jahren, die über mehrere Monate oder Jahre Ovulationshemmer eingenommen hatten. Folgende Präparate wurden angegeben: Anovlar (Äthinylöstradiol + Norethisteronacetat), Planovin (Äthinylöstradiol + Megestrolacetat), Lyndiol (Äthinylöstradiol + Lynestrenol) und Ovulen (Mestranol + Äthinodioldiacetat). Alle Patientinnen hatten in der Vorgeschichte disponierende Faktoren für zerebrale Durchblutungsstörungen, wie Neigung zu Hypertonie, Kopfschmerzen, allergische Reaktionen, Migräne, periphere Thrombosen. Andere Ursachen für die Hirninfarkte konnten durch umfassende Nebenuntersuchungen ausgeschlossen werden. Die Kontrastmitteluntersuchungen ergaben in einem Fall einen Verschluß der A. carotis communis und A. subclavia, in einem zweiten Fall einen Verschluß der A. carotis interna.

VOIT und DORNDORF berichten über zehn Frauen, die Schlaganfälle während laufender Einnahme von Ovulationshemmern erlitten. Vier Patientinnen hatten Lyndiol (Mestranol + Lynestrenol), zwei Eugynon (Äthinylöstradiol + Norgestrel), drei Aconcen (Mestranol + Chlormadinonacetat) und eine Duoluton (Äthinylöstradiol + Norgestrel) genommen. Von diesen zehn Frauen waren fünf starke Raucherinnen, vier hatten eine Hypertonie. Ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Hirngefäßthrombosen und erhöhtem Zigarettenkonsum bei Frauen, die orale Kontrazeptiva genommen haben, wurde noch nicht nachgewiesen.

Jedoch wurde festgestellt, daß Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, stärkere Raucherinnen sind (22).

HEYMAN untersuchte alle Fälle mit zerebralen Arterienverschlüssen unbekannter Ätiologie im Alter von 15 bis 39 Jahren aus der Zeitspanne 1958 - 1968. Drei Zeiträume wurden unterschieden: Die Jahre vor 1960 ohne Kontrazeptiva, die Jahre von 1961 - 1964 mit zunehmendem Verbrauch von Kontrazeptiva und die Jahre ab 1965, in denen mehr als 40 % der verheirateten amerikanischen Frauen unter 30 Jahren orale Kontrazeptiva verwendeten. Es ergaben sich 60 Patienten, 37 Männer und 23 Frauen. Zehn Frauen mit Ovulationshemmern vor Beginn der neurologischen Symptome, 13 Frauen ohne Kontrazeptiva mit zerebralen Arterienverschlüssen, 14 Männer mit Gefäßverschlüssen unklarer Genese und 23 Männer mit Zerebralthrombosen bei prädisponierenden Leiden wie Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie. Heyman fand also keinen nachweisbaren Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ovulationshemmern und Zerebralthrombose.

b) koronar

Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Myokardinfarkt und Ovulationshemmern sind die Ansichten verschieden. VESSEY und DOLL geben in ihrer Arbeit an, daß die Steroidhormone eine Ursache für die venöse Thromboembolie und die zerebrale Thrombose sein können, nicht aber für die Thrombose der Koronararterien.

Dies scheint durch die Beobachtung von SCHARF bestätigt zu werden, der einen Herzinfarkt bei einer 39jährigen Patientin beschreibt, die seit sechs Monaten unter Enovid (Norethinodrel + Mestranol) stand. In der Anamnese waren weder kardiovaskuläre Krankheiten, noch Diabetes oder Hypertonie, man konnte auch keine Hyperlipidämie feststellen.

OLIVER dagegen beobachtete, daß von 22 Frauen unter 41 Jahren,

die in den Jahren 1965 bis 1969 Myokardinfarkt hatten, elf, also 50 % Ovulationshemmer genommen hatten. Oliver verglich die Angaben dieser elf Frauen mit denen von Patientinnen, die keine oralen Kontrazeptiva genommen hatten, aber im vergleichbaren Alter auch einen Myokardinfarkt entwickelt hatten. Dabei stellte er fest, daß die prädisponierenden Faktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Nikotinabusus bei beiden Gruppen in gleichem Maße vorhanden waren. Deshalb ist die Zahl von 50 % überraschend. Denn die Zahl der Frauen gleichen Alters, die in der entsprechenden Zeitspanne Ovulationshemmer genommen hatten, lag in England zwischen 4 % (1965) und 13 % (1969). Demnach wäre zu erwarten gewesen, daß von den 22 Patientinnen mit Myokardinfarkt nur zwei Frauen Ovulationshemmer genommen haben.

Aus der erhöhten Repräsentation der "Pillennehmerinnen" schließt Oliver, daß orale Kontrazeptiva prädisponierte Frauen in erhöhtem Maße gefährden.

c) andere arterielle Gefäßgebiete

MUSGROVE beobachtete bei einem 17jährigen Mädchen, das wegen Dysmenorrhoe Ovulen (Äthinodioldiacetat + Mestranol) genommen hatte, zwei Gefäßverschlüsse und zwar in der A. femoris profunda und in der A. poplitea. In der Anamnese waren weder eine Thrombophlebitis, noch Herzerkrankungen festzustellen.

Ask-Upmark berichtet über einen Fall von Takayasu-Syndrom+) bei einer 30jährigen Frau, die Ovulationshemmer genommen hatte. Er schließt nicht aus, daß die Hormone die arterielle Erkrankung beschleunigt hatten. Das Präparat gibt Ask-Upmark nicht an.

+) Takayasu-Syndrom: (Pulseless disease, Aortenbogensyndrom) Organische Wandveränderungen des Aortenbogens mit Verschluß oder hochgradiger Stenosierung der Abgangsstellen einzelner oder mehrerer Äste durch Arteriosklerose oder Arteriitis. Letztere befällt vorwiegend junge Frauen und führt meist zu einseitigem Verschluß der A. carotis und subclavia bzw. des Truncus brachiocephalicus.

WELIN bringt einen totalen Verschluß der A. coeliaca bei einer 30jährigen Frau, die zwei Monate Lyndiol (Äthinyl-östradiol + Lynestrenol) genommen hatte. Auch bei dieser Frau konnte man keine begünstigende Faktoren feststellen.

Über einen interessanten Fall berichtet CHRISTIAN. Er beobachtete bei zwei 20jährigen Frauen einen Verschluß der A. dorsalis pedis. In der Anamnese war kein Trauma, beide Patientinnen waren Nichtraucherinnen. Eine hatte Ovulationshemmer seit vier Jahren, die andere seit einem Jahr genommen. Die Präparate werden nicht erwähnt.

2. Untersuchungen aufgrund prospektiv erfaßter Daten

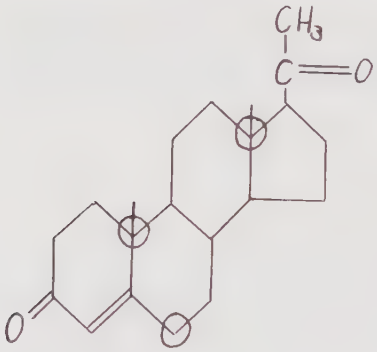
Arterielle Gefäßverschlüsse wurden nach der prospektiven Methode bislang noch nicht erfaßt (18).

III. Anteil der Gestagene an den thromboembolischen Komplikationen

1. Einführung

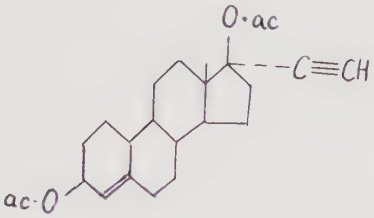
Für die Therapie mit oralen Kontrazeptiva werden nicht die natürlichen weiblichen Steroidhormone verwendet, weil sie per os nicht ausreichend lange wirksam sind, sondern ihre Derivate. Das Progesteronmolekül kann an drei Stellen so verändert werden, daß es gegen Angriffe durch Leberenzyme geschützt wird, seine Wirksamkeit jedoch erhalten bleibt (66).

Tab. III: Drei Kreise im Progesteronmolekül zeigen an, an welchen Stellen das Molekül substituiert werden kann.

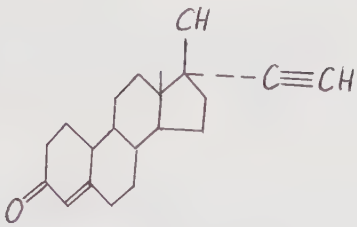


Die synthetischen Steroide werden Progestagene genannt. Sie können proliferierendes Endometrium in sekretorisches Endometrium umwandeln, besitzen jedoch im Gegensatz zu echten Gestagenen keine schwangerschaftserhaltende Wirkung.

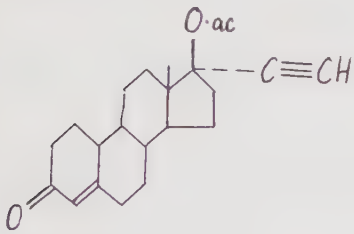
Tab. IV: Chemische Strukturen von Progestagenen



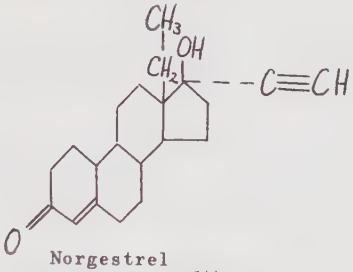
Ethinodioldiacetat



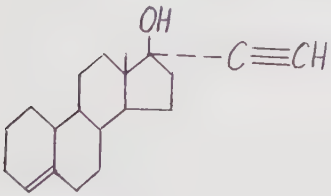
Norethisteron



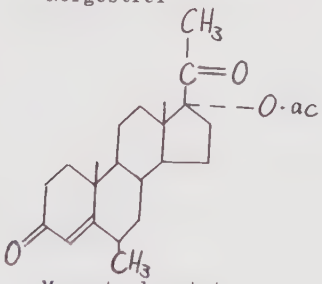
Norethisteronacetat



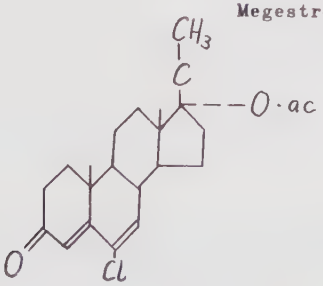
Norgestrel



Lynestrenol



Megestrolacetat



Chlormadinonacetat

2. Literatur und eigene Ermittlung

Über die Frage des Anteils der Gestagene an den thromboembolischen Komplikationen lassen sich noch keine näheren Angaben machen, weil praktisch keine Arbeiten über dieses Thema vorliegen.

Ältere Untersuchungen (36) ließen es bislang als statistisch gesichert erscheinen, daß eine positive Korrelation zwischen der Östrogendosis und der Häufigkeit von Lungenembolien, Venenthrombosen und zerebralen Arterienverschlüssen besteht. Die Versuche von POLLER, GRASE und BUTLER zeigten, daß die negativen Auswirkungen von Hormonpräparaten hauptsächlich der Östrogenkomponente zuzuschreiben sind. Dem steht allerdings die neueste Arbeit von DRILL und CALHOUN entgegen, die keine Abhängigkeit des Auftretens von Beinvenenthrombosen vom quantitativen Östrogenanteil des Präparates nachweisen konnten.

Im Zusammenhang mit Progestagenen machte im Jahre 1970 Inman in seinem Bericht an das Committee on Safety of Drugs auf Megestrolacetat aufmerksam. Er wies auf eine Häufung von Berichten über Komplikationen bei Frauen hin, die megestrolacetathaltige Präparate eingenommen hatten.

Butler behandelte 208 Frauen während 1 642 Zyklen mit 0,5 mg Chlormadinonacetat und beobachtete dabei wesentlich weniger Nebenwirkungen als bei Präparaten, die beide Hormone enthalten. Sie ist der Ansicht, daß mit Östrogen zwar eine thrombogene Komponente ausgeschlossen sei, dadurch aber das Thromboserisiko noch nicht beseitigt ist. So bekam eine Patientin während der Behandlung Thrombophlebitis; allerdings hatte sie während der Schwangerschaft schon ähnliche Beschwerden gehabt.

Es wurden auch einige Fälle arterieller Thrombose bei hoher Progesterondosierung beschrieben. KEOWEN erwähnt solche Fälle, in denen einmal die Patientin 5 mg Norethinodrel und zweimal

die Patientinnen 4 mg Norethisterone eingenommen hatten, statt zulässige 2,5 mg. Interessant ist auch, daß die Zeit zwischen dem Anfang der Therapie und der Thrombose sehr kurz war. Alle Komplikationen traten während des ersten Jahres auf, und zwar in einem Fall während des zweiten Zyklus, in zwei Fällen sogar während des ersten Zyklus.

Aus der gesamten erfaßten Literatur (vgl. Literaturverzeichnis) ließ sich ermitteln, welcher Typ des Gestagens vorzugsweise mit Komplikationen belastet ist. Die Komplikationsrate, bezogen auf den Typ des Gestagens, geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Tab. V: Übersicht über die Zahl der Komplikationen bei verschiedenen Gestagenen

GESTAGEN		PRÄPARAT	ZAHL DER FÄLLE
	mg		
Lynestrenol	5	LYNDIOL, NORACYCLIN	18
Norethisteronacetat	4	ANOVLAR	14
Norethisteronacetat	3	GYNOVLAR	3
Norethisteronacetat	2,5	ETALONTIN	1
Äthinodioldiacetat	1	OVULEN, METRULEN	11
Norgestrel	0,5	EUGYNON, DUOLUTON	8
Norethinodrel	5	CONOVID, ENOVID	7
Megestrolacetat	4	PLANOVIN	4
Chlormadinonacetat	3	ACONCEN	3
Norethisteron	2	ORTHO-NOVUM	3
Norethisteron	5	NORLUTEN	1
Megestrolacetat	5	DELPREGNIN	1
Medroxyprogesteronacetat	10	PROVEST	1

Als Komplikationen wurden arterielle und venöse Thromboembolien, Schlaganfälle bzw. Herzinfarkte, Kopfschmerzen und zerebrale Durchblutungsstörungen angegeben.

IV. Gefäßwandschädigungen durch kontrazeptive Steroide

1. Experimentelle und klinische Untersuchungen

Im Tierexperiment fand DANFORTH bei Kaninchen spezifische Veränderungen der Blutgefäße nach Verfüttern von Enovid. Diese Veränderungen nach Ovulationshemmern waren gleich den Veränderungen, die er bei schwangeren Frauen beobachtet hatte. Es handelt sich um eine Verdickung der T. muscularis mucosae und einen Verlust an elastischen Fasern. Nach Absetzen der Medikation bildeten sich diese Veränderungen wie nach Beendigung einer Schwangerschaft wieder zurück.

GRANT stellte in ihren Versuchen fest, daß das Vorkommen von Kopfschmerzen während des ersten Jahres der Einnahme von Ovulationshemmern im Zusammenhang steht mit der Entwicklung der Arteriollen im Endometrium. Genauso fand sie einen Zusammenhang zwischen venösen Erkrankungen wie Thrombophlebitis und Dilatation der Sinusoiden im Endometrium. Nach Grant wird Progesteron für eine Dilatation dieser Sinusoiden kausal, verursacht aber eine niedrigere Zahl venöser Beinbeschwerden im Verlauf der ersten fünf Jahre. Auch die Stromakondensierung an den Gefäßwänden soll unter der Einwirkung von Progesteron entstehen. Es sei anzunehmen, daß die Veränderungen nicht nur auf die Gefäße im Endometrium begrenzt bleiben, sondern parallele Veränderungen in anderen Gefäßen im Körper existieren.

In der deutschsprachigen Literatur wurde die Frage der Gefäßsklerosen in den Ovarien nach Gestagen-Östrogen-Medikation behandelt. TEN BERGE untersuchte die Veränderungen der Blutgefäße im Ovarium nach dem Gebrauch von Ovulationshemmern und konstatierte dabei eine beträchtliche Veränderung der Arterien in Form einer Lumenverengerung durch Verdickung der Tunica intima. Weiter wurden eine Degeneration des elastoiden Gewebes in den Arterien beobachtet. Ten Berge unterscheidet folgende

Arterien: Arterien im Hilus, Arterien erster und zweiter Ordnung und die kleinsten Arterien der dritten Ordnung. Im normalen Organismus treten die degenerativen Prozesse bei den kleinsten Arterien vor der Pubertät, bei den Arterien erster und zweiter Ordnung erst nach dem 30. Lebensjahr, bei den Hilusarterien nach der Menopause auf. In den "Gestagen"-Ovarien werden nach ten Berge die mittelgroßen Arterien schon bei Frauen von 30 - 35 Jahren zu 50 - 90 % sklerosiert.

Im Gegensatz zu dieser Feststellung steht die Arbeit von AUMÜLLER, der über experimentelle Befunde an Hundeovarien berichtet. Es wurden Äthynylnortestosteronacetat und Äthinylöstradiol bzw. eine Kombination von beiden Medikamenten in unterschiedlicher Dosierung verabreicht. Bei keiner Versuchsgruppe wurde an den mit ovulationshemmenden Substanzen behandelten Hunden an den Ovarialgefäßen sklerotische Veränderungen festgestellt. Aumüller ist der Ansicht, daß die sogenannte Ovulationssklerose zwar pathologische Bilder vortäuschen kann, aber völlig physiologisch ist.

2. Gefäßverschlüsse in Lungenarterien

Außer den unter 1. beschriebenen Untersuchungen häufen sich in der Literatur Berichte über einzelne Fälle tödlich verlaufender Gefäßkomplikationen, bei denen die Gefäßveränderungen anschließend im Sektionsbefund erwähnt werden.

MÜLLER referiert über einen Fall rezidivierender Lungenembolie mit sekundärer Thrombose der Pulmonalarterien bei Einnahme von Äthinylöstradiol + Lynestrenol (Lyndiol). Post mortem fand man im Bereich des Hauptstammes der A. pulmonalis polsterartige Verdickungen der Tunica intima aus einem lockeren, fibrindurchtränkten reticulären Bindegewebe mit reichlichen Fibroblasten. Die Lamina elastica interna war geringgradig aufgesplittert, die Tunica media deutlich aufgelockert und an mehreren Stellen

stark sero-fibrinös durchtränkt. Die gleichen Verhältnisse waren in der stark hyperämischen Tunica adventitia zu sehen. Die A. pulmonalis zweiter Ordnung zeigte ähnliche Veränderungen. Die Intimapolster waren jedoch beträchtlich dicker, in der Tunica media und der Tunica adventitia fand sich eine entzündliche Infiltration. Müller ist der Ansicht, daß die Wandveränderung der Pulmonalgefäße im Sinne einer embolischen Arteriosklerose wahrscheinlich die sekundäre Thrombosierung der Restlichtung dieser Gefäße gefördert hatte.

IREY beschrieb die Sektionsbefunde von 20 Frauen, die an thromboembolischen Komplikationen unter Ovulationshemmern verstorben waren.

Die Gefäßverschlüsse fanden sich bei neun Patientinnen in der Lunge, bei acht Patientinnen sowohl in der Lunge als auch in den Becken- und Beinvenen. Nur in drei Fällen lag kein Verschluß der Lungengefäße vor; in einem der drei Fälle handelte es sich um Budd-Chiari-Syndrom, im zweiten um einen Verschluß der Mesenterialvenen und im dritten Fall um einen Verschluß der A. temporalis. Obwohl die Verschlüsse auch in anderen Körperregionen vorkamen, beschrieb Irey vor allem die Veränderungen der Lungengefäße.

Dabei fand er Endothelproliferationen, Verdickungen der Tunica intima und Thrombosen in strukturell und histochemisch veränderten Gefäßen, nicht aber eine Atheromatose im üblichen Sinne. Unter den Kontrollfällen wurden nur in einem Falle ähnliche Veränderungen gefunden und auch dort wurde nachträglich festgestellt, daß diese Frau während der sechs Wochen vor ihrem Tode orale Kontrazeptiva genommen hatte. Was die Ovulationshemmer betrifft, so hatten die meisten Frauen Kombinationspräparate eingenommen, nur bei zweien wurde die Einnahme von Sequentialpräparaten festgestellt. Die Östrogenkomponente war in 16 Fällen Mestranol, in einem Fall Ethinylöstradiol. Als Progesteron waren es Norethinodrel, Norethindron, Chlormadinonacetat und Äthino-

dioldiacetat. Alle sind 19-nor-Testosteronderivate mit Ausnahme von Chlormadinonacetat (17alpha-Hydroxyprogesteronacetatderivat). Irey fand keinen Zusammenhang zwischen dem Typ des Ovulationshemmers und der Thromboembolie.

3. Gefäßverschlüsse im Kopfbereich

Zu der Frage der Diagnose der Gefäßwandschädigung mittels zerebraler Angiographie tragen die Arbeiten von BERGERON und JENNET bei. Bergeron führte Angiographien bei 64 Frauen im Alter zwischen 20 und 44 Jahren durch. Es handelte sich um Patientinnen, die alle mit ähnlichen neurologischen Beschwerden während eines Jahres ins Krankenhaus gekommen waren. Fünfundfünfzig von diesen 64 Patientinnen hatten die Diagnose Tumor, Aneurysma, subdurales Hämatom sowie krankhafte Prozesse verschiedener Art, oder der Befund war normal. Ungefähr die Hälfte von den 55 Patientinnen hatte ein normales Angiogramm, obwohl es sich um Patientinnen handelte, die während der Einnahme von Ovulationshemmern ischämische Anfälle gehabt hatten. Man fand bei diesen Frauen keine Gefäßwandschädigungen. Arterienverschlüsse konstatierte Bergeron bei neun Patientinnen, acht von ihnen hatten Ovulationshemmer eingenommen.

Jennet untersuchte 146 Patientinnen im Alter zwischen 15 und 45 Jahren. Von 42 Nulliparae dieser Gruppe hatten 40 nie orale Kontrazeptiva genommen. Mehr als ein Drittel der Frauen dieser Altersgruppe mit ischämischen Anfällen war entweder schwanger oder nach der Geburt und die Mortalität war dreimal so groß wie in der Gruppe der Nulliparae. Die A. cerebri media war meistens bei den schwangeren Frauen betroffen, bei den nichtschwangeren Frauen dagegen mehr die A. carotis interna.

BAINES bringt einen Fall einer 29 Jahre alten Frau, welche zwei Wochen vor ihrem Exitus mit der Einnahme von Conovid (Norethinodrel + Mestranol) angefangen hatte. Bei der Autopsie fand man einen Thrombus der A. cerebri media. Es waren keine Veränderun-

gen im Hirnstamm und nur milde Atheromatosis im C. arteriosus Willisi und A. vertebralis.

Auch MANDEL sah arteriosklerotische Veränderungen in der Gefäßwand. Es handelte sich um einen totalen Verschluß der A. carotis interna beiderseits, ein Befund, der beim jungen Menschen sehr selten ist. Die 23jährige Patientin hatte neun Monate Provest (Medroxyprogesteronacetat + Ethinylöstradiol) eingenommen. Bei der histologischen Untersuchung der verschlossenen Arterien beobachtete man eine Intimaproliferation sowie fibrotische und atheromatische Veränderungen der Arterienwand. Die Membrana elastica interna war verdickt und man konnte kalzifizierte Stellen sehen. Diese arteriosklerotischen Veränderungen und die durch orale Kontrazeptiva entstandene Hyperkoagulabilität waren wahrscheinlich die Ursache des beiderseitigen Verschlusses, meint Mandel.

NEVIN referiert über drei gesunde Frauen, die während der Einnahme der "Pille" eine Thrombose bekamen; eine der Frauen starb. Es handelte sich um eine 35jährige Frau, bei der man angiographisch einen totalen Verschluß der A. carotis interna sinistra diagnostizierte. Bei der Autopsie sah man pathologische Veränderungen der zerebralen Arterien, auf die der Autor aber nicht näher eingeht. Die Patientin nahm während des letzten Jahres Anovlar (Äthinylöstradiol + Norethisteronacetat). ENTISHAMUDDIN berichtet über eine 26 Jahre alte Frau, die sechs Monate vor ihrem Tod Anovlar genommen hatte. Post mortem fand man einen Thrombus in der rechten A. vertebralis. An den Gefäßen konnte man keine pathologischen Veränderungen feststellen.

BRÜHLT bringt einen Fall multipler arterieller Thrombose nach der Einnahme von Ovulationshemmern und Ergotamin. Die 35jährige Patientin hatte seit Mai 1965 Lyndiol genommen, seit Juni Ergotamin wegen Kopfschmerzen in der rechten Schläfe. Anfang November wurde sie mit einem Apoplex ins Krankenhaus gebracht. Die Carotisangiographie zeigte einen totalen Verschluß der A. caro-

tis interna. Die Patientin starb drei Tage nach der darauffolgenden Operation. Bei der Sektion fand man eine endocardiale Thrombose im linken Ventrikel und Enzephalomalazie als Folge des Carotisverschlusses. An den Gefäßen wurden keine Besonderheiten verzeichnet.

V. Gefäße unter dem Einfluß von Progesteron

ZWEENS beobachtete den Einfluß der Schwangerschaft auf die Gefäße der Ratte und maß die Anastomosen zwischen der A. mediastinalis anterior, der A. pericardiacophrenica und dem Koronarkreislauf. Die Durchmesser dieser Anastomosen bei virginellen weiblichen Ratten und bei primaparen Tieren am ersten Tage post partum wurden verglichen. Sie waren bei den Tieren nach der Geburt um 60 bis 70 % größer, was man als Progesteroneffekt bezeichnen kann. Durch Injektionen von 25 µg Äthinylöstradiol und 10 mg Progesteron für drei Wochen konnte dieser Effekt wiederholt werden. Während der Schwangerschaft bei der Frau erhöhte sich die Dehnbarkeit der Venen um 150 % und normalisierte sich acht bis zwölf Wochen nach der Geburt.

HYMAN sah diese Erscheinung bei Patientinnen mit Varikosis stärker ausgeprägt, aber Progesteron als verantwortlichen Faktor erwähnt er dabei nicht.

McCAUSLAND fand die venöse Dehnbarkeit in der zweiten Hälfte des Zyklus um 20 bis 30 % erhöht. Diese Erhöhung lief mit dem Progesteronblutspiegel parallel. 10 mg Enovid (Norethynodrel + Mestranol) pro Tag über sieben Tage erhöhten die Dehnbarkeit der Venen bei zwei Frauen um 33 bzw. 100 %. Aus diesen Beobachtungen kann man schließen, daß Schwangerschaft und orale Kontrazeptiva deswegen für eine Thrombose prädisponieren können, weil der Gefäßtonus, genauso wie die Geschwindigkeit des Blutstromes als Folge der Blutdrucksenkung abnehmen.

Als ein geeignetes Objekt für das Studium der Gefäße erwies sich

das Endometrium, weil die Endometriumgefäße hormonal gesteuert sind. In der zweiten Hälfte des Zyklus kommt es zu einer Erweiterung und Spiralisierung der Gefäße, wobei diese prämenstruell ihren Höhepunkt erreicht. Tunica media und Tunica adventitia zeigen zunehmenden Reichtum an elastischen Fasern.

MARKEE unterscheidet im zyklischen Endometriumaufbau vier physiologische Phasen. In der RUHEPERIODE sind vaskuläre Veränderungen kaum feststellbar, kleine Arteriolen und Kapillaren nehmen nur etwa die Hälfte der schon bestehenden Endometriumdicke ein. Die ERSTE WACHSTUMSPERIODE besteht in ständigem Zuwachs des Gewebes und der Spiralarterien. Die ZWEITE WACHSTUMSPHASE zeichnet sich aus durch die Spiralisierung der Arterien, die durch das schnelle Wachstum bedingt ist. Die Diskrepanz zwischen Endometrium und Spiralarterienwachstum beträgt 1 : 10. Die Durchblutung nimmt trotz der beginnenden Vasodilatation ab. Die REGRESSONSPHASE ist durch die Volumenabnahme der Schleimhaut und eine stärkere Verlangsamung der Blutzirkulation gekennzeichnet. Das Verhältnis zwischen Arteriolenlänge und Endometriumdicke beträgt 1 : 15. Alle diese Beobachtungen machte Markee an einem Augenkammertransplantat.

Am menschlichen Endometrium ruft Progesteron eine Hyperämie hervor (57). Diese Hyperämie erreicht zum Zeitpunkt der Ovulation ihre maximalen Werte, die man prämenstruell nicht mehr erreichen kann. Dies wird durch verschiedene Vasoaktivität des Progesterons erklärt, das zur Zeit der Ovulation eine Dilatation bewirkt, prämenstruell aber nicht mehr dazu fähig ist. Mit der Tagesproduktion wird also die Maximalwirkung auf die Endometriumgefäße erzielt.

Am Augenkammertransplantat beobachtete Markee auch rhythmische Schwankungen der Durchblutung, die man an anderen Organen nicht sehen kann und deswegen bezeichnete Markee diese Schwankungen als organspezifisch. Die Schwankungen in der Durch-

blutung persistieren im Transplantat noch 30 - 60 Tage nach der Entfernung der Ovarien, was auch für eine andere Kontrolle als nur die hormonelle spricht.

GREISS untersuchte am Schaf die Durchblutung des Uterus in der Abhängigkeit von Ovarialhormonen. Progesteron allein habe keinen Einfluß auf die Durchblutung. Wenn es aber mit der Tagesdosis Östradiol verabreicht werde, so sinke die Durchblutung um 30 %. Nach Absetzen des Hormons steige die Durchblutung auf die ursprüngliche Höhe bei alleiniger Applikation von Östradiol. Daraus könne man schließen, daß Östradiol eine uterine Vasodilatation verursache. Nach einiger Zeit entwickele sich eine Resistenz gegen Östradiol. Nach Greiss ist daher Progesteron für die Vasokonstriktion im Uterus verantwortlich, obwohl seine eigentliche Aufgabe die Sensibilisierung der Gefäße für den Östradioleffekt ist.

C DISKUSSION

I. Gefäßverschlüsse und Lungenembolien

Gefäßverschlüsse gehören bei jungen Frauen zu den seltenen Krankheiten, vor allem wenn keine begünstigenden Faktoren vorhanden sind. Statistisch wurde nachgewiesen, daß thromboembolische Erkrankungen öfters bei solchen Frauen vorkommen, die orale Kontrazeptiva genommen haben. 1967 erschien in England ein Bericht des Medical Research Council, der zum Ausdruck brachte, daß die Anwendung kontrazeptiver Steroide das Risiko thromboembolischer Erkrankungen verdoppelt bis verdreifacht, daß aber eine Schwangerschaft das Risiko versechsfacht. Der gleiche Bericht enthält eine Tabelle, aus der hervorgeht, daß in England seit 1961 kein Ansteigen der thromboembolischen Erkrankungen zu verzeichnen war, obwohl in dieser Zeit die Zahl der Frauen, die Ovulationshemmer nehmen, stark zugenommen hat. Nach Inman und Vessey ist das Risiko einer Lungenembolie durch die Einnahme der "Pille" während eines Jahres genauso groß wie das durch Schwangerschaft und Geburt verursachte Risiko.

Bis jetzt wurde in der Fachliteratur über ca. 150 Fälle von Gefäßverschlüssen nach der Einnahme von kontrazeptiven Steroiden berichtet. Dies ist eine kleine Zahl, wenn man bedenkt, daß fast 20 Millionen Frauen Ovulationshemmer nehmen, selbst wenn berücksichtigt wird, daß nicht alle Fälle bekannt wurden.

Eine neue Sicht in diese Problematik bringen die Arbeiten von Drill, der anhand seiner prospektiven statistischen Untersuchungen zu der Feststellung gelangt, daß die Häufigkeit einer Venenthrombose bei Frauen, die Ovulationshemmer nehmen, sogar niedriger ist als beim Durchschnitt im reproduktiven Alter (2,2 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr beim Durchschnitt, 0,97 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr bei Frauen, die orale Kontrazeptiva nehmen).

Der Unterschied zwischen den prospektiven Arbeiten von Drill und den retrospektiven Arbeiten anderer Autoren liegt in der Auswertung des Materiales und in der Betrachtungsweise.

In den retrospektiven Studien fragte man, wieviele der Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen "Pillennehmerinnen" waren, und diese Zahl wurde mit den "Pillennehmerinnen" der Kontrollgruppe verglichen. Auf diese Weise wurde festgestellt, daß die Gefahr einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Frauen, die Ovulationshemmer nehmen, größer ist als bei denen, welche sie nicht nehmen.

In seiner prospektiven Studie untersuchte Drill die Materialien von 80 000 Frauen, die orale Kontrazeptiva nahmen und verglich die Zahl der Zwischenfälle (0,97 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr) mit dem Durchschnitt.

Die Daten von 15 prospektiven Studien auf breiter statistischer Basis und von 53 prospektiven Arbeiten auf schmaler statistischer Basis, veröffentlicht zwischen 1963 bis 1970, demonstrieren, daß die Häufigkeit einer oberflächlichen oder tiefen Venenthrombose bei Frauen ohne und mit prädisponierenden Faktoren während der Einnahme von Ovulationshemmern nicht nur nicht angestiegen ist, sondern sogar niedriger ist als beim Durchschnitt der nicht schwangeren Frauen im reproduktiven Alter (2,2 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr). Dabei bestätigt das auf breiter statistischer Basis gewonnene Ergebnis (0,92 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr) tendenziell das Resultat der Untersuchungen auf schmaler statistischer Basis (1,22 Fälle auf 1000 Frauen pro Jahr).

Auch während der Schwangerschaft wurde kein Anstieg der Thromboembolie beobachtet, was Drill auf die erhöhte Östrogensekretion in der Schwangerschaft zurückführt. Drill ist auch der Ansicht, daß das geringere Risiko einer Thromboembolie während der Einnahme von Ovulationshemmern, wie es die prospektiven

Arbeiten gezeigt haben, durch die Schutzfunktion des Östrogen bedingt ist. Dies ist eine bis jetzt vereinzelte Behauptung, die sicher noch weiterer Stützung und Klärung bedarf.

Bei den thromboembolischen Erkrankungen im Wochenbett hat sich auch mit der prospektiven Methode eine hohe Zahl ergeben (9,8 Fälle auf 1000 Wöchnerinnen, bzw. 3,9 Fälle auf 1000 Wöchnerinnen). Berücksichtigt man die kurze Zeit des Wochenbettes, so erhellt, daß diese Angaben eine hohe Frequenz signalisieren. Allerdings ist zu beachten, daß die angegebenen Werte durch die stark überproportional risikobelasteten Kaiserschnitte mitbeeinflußt werden.

Insgesamt ist zu konstatieren, daß zu diesem Thema trotz seiner großen Bedeutung noch relativ wenige Untersuchungen vorliegen. Meist handelt es sich um Berichte von Zwischenfällen und damit verbundene Deutungen. Über die pathogenetische Beziehung zwischen den pharmakologischen Wirkungen von Ovulationshemmern und dem Auftreten von zerebralen Durchblutungsstörungen, Thrombosen und Lungenembolien kann bisher weder auf klinischer, noch auf experimenteller Basis etwas Bestimmtes ausgesagt werden. Eine sichere Schädigung des Organismus durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva wurde nicht festgestellt. Man kann daraus schließen, daß eine allgemeine Disposition zu thromboembolischen Krankheiten oder ein prädisponierendes Leiden die Hauptursache der unter Ovulationshemmern beobachteten Gefäßkomplikationen darstellen (62, 21).

Die begünstigenden Faktoren sind vor allem Arteriosklerose, Hypertonie, Hyperlipidämie, Herzerkrankungen, Blutgerinnungsstörungen, Nicotinabusus und Gefäßerkrankungen entzündlicher oder allergischer Natur. Hinzu kommt, daß die Ovulationshemmer die Entstehung von prädisponierenden Leiden begünstigen können. Daß die "Pille" nur für bestimmte Frauen gefährlich sein kann, zeigt sich auch an der Beobachtung, daß die meisten Zwischenfälle nach kurzer Einnahmezeit erfolgten. Deshalb liegt die

Vermutung nahe, daß eine Frau, welche die "Pille" verträgt, deren Organismus sich also mit der Umstellung gut abgefunden hat, in der Regel nur ein geringes Risiko eingeht. Durch sorgfältige Voruntersuchung sollten aber diejenigen Frauen von der Einnahme kontrazeptiver Steroide ausgeschlossen werden, deren Anamnesen thrombosebegünstigende Faktoren aufweisen.

Immerhin läßt sich aus der Divergenz der geschilderten Ergebnisse je nach Art der angewandten Methode entnehmen, daß die retrospektive Betrachtungsweise allein noch keine abschließende Beurteilung der Risiken während der Einnahme kontrazeptiver Steroide zu ermöglichen vermag. Erst künftige Arbeiten - vor allem auch auf dem Gebiet der arteriellen Verschlüsse - können eine Klärung der Frage herbeiführen.

II. Anteil der Gestagene an den thromboembolischen Komplikationen

Über die Frage progestagener Einflüsse auf die Gefäße liegen bislang noch wenige Arbeiten vor. In den Berichten über Zwischenfälle wird überwiegend die Ansicht vertreten, daß die Komplikationen mit dem Typ des Hormones nicht zusammenhängen, auch hänge das Risiko nicht davon ab, ob Ein- oder Zweiphasenpräparate genommen werden (35, 36, 37). Das Risiko erhöhe sich aber mit der Dosierung, weswegen es wünschenswert sei, die tägliche Dosis auf ein Minimum zu senken. Die Gestagene sind nach den Berichten weniger gefährlich als die Östrogene, nach neueren Statistiken soll nur der Östrogenanteil das Risiko erhöhen (36).

Während der Bearbeitung der erfaßten Literatur für diese Arbeit stellte sich auch heraus, welcher Typ des Gestagens vorzugsweise mit Komplikationen belastet ist (vgl. Tab. III). Bei der Beurteilung dieser Tabelle muß man berücksichtigen, daß es sich bei den ersten Präparaten um die bekanntesten handelt, die daher am häufigsten verordnet werden, wodurch sich auch die Wahrschein-

lichkeit einer Komplikation erhöht. Bei den Präparaten, die mehr als 2,5 mg Gestagen pro Tablette enthalten, ist das Risiko möglicherweise durch die zu hohe Dosierung zu erklären.

III. Gefäßwandschädigung durch kontrazeptive Steroide

Zur Frage der Gefäßwandschädigung durch reine Gestagene liegen zur Zeit noch keine Arbeiten vor, was dadurch zu erklären ist, daß es sich zum einen bei den Berichten um Sektionsbefunde handelt, die nach Zwischenfällen bei der Einnahme von Ovulationshemmern entstanden sind, zum anderen die Frage der Ovulationshemmer im Vordergrund steht und diese immer eine Kombination von beiden sind. Eine direkte Gefäßwirkung wird bei den kontrazeptiven Steroiden vermutet (71), unter anderem auch, weil sie die Intensität von Migräneattacken beeinflussen können, und zwar im positiven wie im negativen Sinne (49, 55, 73).

Über die Schädigung der Gefäße durch kontrazeptive Steroide ist der Meinungsstand kontrovers und es ließ sich bislang keine Auffassung mit Sicherheit bestätigen. Nach ten Berge ist die vorzeitige Sklerosierung der Ovarialgefäße so gut wie sicher, Aumüller dagegen stellte keine sklerotischen Veränderungen fest und hält die Ovulationssklerose für physiologisch.

Was die Befunde bei der Angiographie betrifft, so sind sie oft negativ, obwohl die Frauen während der Einnahme von Ovulationshemmern ischämische Anfälle hatten, die dann nachträglich mit den kontrazeptiven Steroiden in einen Zusammenhang gebracht wurden.

Bei der Autopsie sahen die Autoren meistens die gleichen Gefäßveränderungen, und zwar eine Proliferation der Tunica intima und des Endothels, bzw. fibrotische und atheromatische Veränderungen der Gefäßwand (37, 51, 47). Die arterio-

sklerotischen Veränderungen und die diskutierte Hyperkoagulabilität während der Einnahme von Ovulationshemmern können dann zu den Gefäßverschlüssen führen. Bei dieser Behauptung muß aber berücksichtigt werden, daß manche Autoren ungeachtet des tödlichen Ausganges einer Thromboembolie keine Gefäßwandveränderungen gesehen haben (6, 20, 11).

IV. Gefäße unter dem Einfluß von Progesteron

Die in dieser Arbeit mitbehandelten experimentellen Untersuchungen beschäftigen sich mit der Wirkung des Progesterons auf Gefäße. Leider behandeln diese Arbeiten nicht die Wirkung des Hormones auf die Gefäßwand, sondern nur die Wirkung auf das Lumen, bzw. die Spiralisierung der spezifischen Gefäße des Endometriums. Alle Autoren sind sich einig, daß das Progesteron eine Gefäßerweiterung bewirkt. Diese Erweiterung kann allerdings eine von den Ursachen der Thromboembolie sein.

D ZUSAMMENFASSUNG

Nach den kasuistischen Berichten in der Literatur können orale Kontrazeptiva das Entstehen einer thromboembolischen Erkrankung begünstigen. Über den Entstehungsmechanismus und die thrombogene Wirkung der Steroidhormone herrschen verschiedene Meinungen, von denen noch keine mit Sicherheit bestätigt wurde. Es ist nötig, die Art der Auswertung und die Betrachtungsweise zu berücksichtigen, weil nach neueren Arbeiten aufgrund prospektiver Methoden die Ergebnisse im Gegensatz zur hergebrachten retrospektiven Methode kein erhöhtes Risiko einer venösen Thromboembolie gezeigt haben.

Nach noch überwiegender Ansicht verursachen die Ovulationshemmer anscheinend eine Gefäßwandschädigung, welche die Entstehung von Gefäßverschlüssen begünstigt. Eine wichtige Rolle spielen dabei prädisponierende Faktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Herzerkrankungen und Gefäßkrankheiten entzündlicher oder allergischer Art.

Hinsichtlich des Anteils der Gestagene an den thromboembolischen Erkrankungen kann man den Berichten entnehmen, daß Gestagene nur in hoher Dosierung ein gesteigertes Risiko einer Thromboembolie verursachen.

Die Gefäßwandschädigung wurde von einigen Autoren als eine Endothelproliferation, Intimaverdickung mit atheromatischen Veränderungen, in einigen Fällen auch als eine degenerative Veränderung aller Schichten der Gefäßwand beschrieben. Daß die Ovulationshemmer bei allen Frauen eine pathologische Veränderung bewirken, konnte noch nicht nachgewiesen werden.

In den experimentellen Untersuchungen mit Progesteron beobachteten alle Autoren eine Dilatation der Gefäße. An den spezifischen Gefäßen in Endometrium wurde außerdem noch eine Spiralisierung gesehen.

Literaturverzeichnis

1. Ask-Upmark, E.: Progestin, thrombophlebitis and migraine. Acta med. scand. 181:737 (1967)

2. -, J.A. Glas, U. Stenram: Oral contraceptives and cerebral arterial thrombosis. Acta med. scand. 185:479 (1969)

3. -: Case of Takaysu's syndrome accelerated by oral contraceptives. Acta med. scand. 185:119 (1969)

4. Atkinson, E.A., B. Fairburn, K.W.G. Heathfield: Intracranial venous thrombosis as complication of oral contraception. Lancet 1:914 (1970)

5. Aumüller, G., M. Watzka: Zur Frage der Gefäßsklerosen in den Ovarien nach Gestagen-Östrogen-Medikation. Med. Welt 18:1735 (1970)

6. Baines, F.G.: Cerebrovascular accidents and oral contraception. Brit. med. J. I:189 (1965)

7. ten Berge, B.S.: Veränderungen in den Blutgefäßen in Ovarien und Uterus nach Anwendung progestativer Stoffe. Arch. Gynaek. 207:52 (1969)

8. Bergeron, R.T., E.H. Wood: Oral contraceptives and cerebrovascular complications. Radiology 92:231 (1969)

9. Bickerstaff, E.R., J. Mac Donald Holmes: Cerebral arterial insufficiency and oral contraceptives. Brit. med. J. I:726 (1967)

10. Bradford, D.E.: Cerebral thrombosis and oral contraception. Lancet 1:678 (1967)

11. Brohult, J., O. Forsberg, R. Hellström: A case of multiple arterial thrombose after oral contraceptives and ergotamine. Acta med. scand. 181:453 (1967)

12. Butler, Ch., Hilary Hill: Chlormadinone acetate as oral contraceptive. Lancet 1:116 (1969)

13. Christian, R.E.: Occlusion of the dorsalis pedis artery in two young women. JAMA 209 (II):1366 (1969)

14. Changing oral contraceptives. Brit. med. J. IV:789 (1969)

15. Cole, M., Winston-Salem: Strokes in young women using oral contraceptives. Arch. int. med. 120:551 (1967)

16. Chernick, B.A.: Side effects of cyclic therapy with norethindrone and mestranol. Fertil. Steril. 16:445 (1965)

17. Danforth, D.N., P. Manhalo-Estrella, J.C. Buckingham: The effect of pregnancy and of Enovid on the rabbit vasculature, Amer. J. Obstet. Gynec. 88:952 (1965)

18. Drill, V.A.: Oral contraceptives and thromboembolic disease. I. Prospective and retrospective studies JAMA 219:583 (1972)

19. -, D.W. Calhoun: Oral contraceptives and thromboembolic disease. II. Estrogen content of oral contraceptives JAMA 219:593 (1972)

20. Entishamuddin, M.: Vertebral artery thrombosis and oral contraceptives. Brit. med. J. II:921 (1965)

21. Filippa, G., F. Regli, G. Noseda: Kausalzusammenhänge zwischen Einnahme oraler Kontrazeptiva und neurologischen Komplikationen? Mitteilung eines Falles von ausgedehnter Hirnvenenthrombose. Münch. med. Wschr. 109:691 (1967)

22. Frederiksen, H., R.T. Raventholt: Oral contraceptives and thromboembolic disease. Brit. med. J. IV:770 (1968)

23. Grant, E.C.G.: Relation between headaches from oral contraceptives and development of endometrial arterioles. Brit. med. J. III:402 (1968)

24. -: Venous effects of oral contraceptives. Brit. med. J. IV:73 (1969)

25. Grase, E.U., G. Martius: Über einen Ovulationshemmer mit extrem niedriger Gestagendosis. Deutsch. med. Wschr. 94:590 (1969)

26. Grayson, M.J., M.C. Reilly: Budd-Chiari syndrome after oral contraceptives. Brit. med. J. I:512 (1968)

27. Greiss, F.C., S.G. Anderson: Effect of ovarial hormones on the uterine vascular bed. Amer. J. Obstet. Gynec. 107:829 (1970)

28. Haefeli, H., S. Cloeren, M. Mall: Ovulationshemmer und Emboliegefahr. Gynaecologie 160:281 (1965)

29. Heyman, A., M. Arons, M. Quinn, L. Camplong: The role of oral contraceptive agents in cerebral arterial occlusion. Neurology 19:519 (1969)

30. Hobel, C.J., D.R. Mishell: Pulmonary embolism and oral steroidal contraceptives. Amer. J. Obstet. Gynec. 101:994 (1968)

31. Hollwich, F., G. Jünemann, B. Verbeck: Über Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Netzhautvenensystem und am Sehnerv. Klin. Mbl. Augenheilk. 154:830 (1969)

32. -, B. Verbeck: Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Auge. Deutsch. med. Wschr. 94:2473 (1969)

33. Horsky, J.: Rizika antikoncepcni tablety. Vesmir 8:227 (1971)

34. Hyman, C., T. Winsor, A.D. Trotter jun.: Venous distensibility during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 81:472 (1961)

35. Inman, W.H.W., M.P. Vessey: Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. Brit. med. J. II:193 (1968)

36. -, -, B. Westerholm, A. Engelund: Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Comittee on Safety of Drugs. Brit. med. J. II: 203 (1970)

37. Irey, N.S., W.C. Manion, H.B. Taylor: Vascular lesions in women taking oral contraceptives. Arch. Path. 89:1 (1970)

38. Jaklitsch, H.: Hirninfarkte nach Verwendung von Ovulationshemmern. Sitzung der wissenschaftlichen Gesellschaft der Ärzte in der Steiermark am 28. 3. 1969 in Graz. Wiener med. Wschr. 33-35:585 (1969)

39. Jennet, W.B.: Cerebral thrombosis and oral contraceptives. Brit. med. J. III:173 (1969)

40. Jordan, W.M.: Pulmonary embolism. Letter to the editor. Lancet 2:1146 (1961)

41. Keown, D.: Review of arterial thrombosis in association with oral contraceptives. Brit. J. Surg. 56:486 (1969)

42. Ludwig, H.: Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen. Der Gynäkologe 2:195 (1970)

43. -: Nebenwirkungen von Ovulationshemmern auf Blutgerinnung, Kreislauf und Stoffwechsel. Der Internist, im Druck

44. Markee, J.E.: Rhythmic variations in the vascularity of the uterus of the guinea pig during the estrous cycle. Amer. J. Obstet. Gynec. 17:205 (1929)

45. -: The morphological and endocrine basis for menstrual bleeding. Progress in gynecology Vol II. 63 (1950)

46. McCausland, A.M., F. Holmes, A.D. Trotter: Venous distensibility during the menstrual cycle. Amer. J. Obstet. Gynec. 86:640 (1963)

47. Mandel, M.M., W.H. Strimel: Bilateral carotid artery occlusion in a young adult. JAMA 208:145 (1969)

48. Med. Research Council: Risk of thromboembolic disease in women taking oral contraceptives. Brit. med. J. II:355 (1967)

49. Mumenthaler, M., Ph. Grandjean, P. Huber: Neurologische Pathologie der hormonalen Antikonzeption. Schweiz. med. Wschr. 100:1585 (1970)

50. Musgrove, J.E., H.J. Twohig: The contraceptive pill and major arterial emboli in a teen-aged girl. Canad. med. Ass. J. 99:724 (1968)

51. Müller, P.H.: Rezidivierende Lungenembolien mit sekundärer Thrombose der Pulmonalarterien bei Einnahme eines oralen Ovulationshemmers. Schweiz. med. Wschr. 95:1367 (1965)

52. Neubauer, H.: Netzhautdurchblutungsstörungen unter Ovulationshemmern. Klin. Mbl. Augenheilk. 154:838 (1969)

53. Nevin, N.C., P.C. Elmes, J.A. Weaver: Three cases of intravascular thrombosis occuring in patients receiving oral contraceptives. Brit. med. J. I:1586 (1965)

54. Oliver, M.F.: Oral contraceptives and myocardial infarction. Brit. med. J. II:210 (1970)

55. Phillips, B.M.: Oral contraceptive drugs and migraine. Brit. med. J. II:99 (1968)

56. Poller, L., J.M. Thomson, A. Tabiowo, C.M. Priest: Progesterone oral contraception and blood coagulation. Brit. med. J. 1:554 (1969)

57. Prill, H.J.: Über die Durchblutung des Endometriums. Klin. Wschr. 36:636 (1958)

58. Reisner, H., H. Jaklitsch, W. Weissel: Zerebrale Durchblutungsstörungen nach Gebrauch von Ovulationshemmern. Wien. med. Wschr. 119:575 (1969)

59. Rock, J., G. Pincus, C.-R. Garcia: Effects of certain 19-norsteroids on the normal human menstrual cycle. Science 124:891 (1956)

60. Rosenberg, M.: The link between norethynodrel and thromboembolism. Amer. J. Obstet. Gynec. 90:745 (1969)

61. Rothwell-Jackson, R.L., A.W. Clubb, G. Giles: Budd-Chiari Syndrome after oral contraceptives. Brit. med. J. I:252 (1968)

62. Salmon, M.L., J.Z. Winkelman, A.J. Gay: Neuro-ophthalmic Sequelae in users of oral contraceptives. JAMA 206:85 (1968)

63. Scharf, J., A.M. Nahir, B. Peled, A. Asad: Oral contraceptives and myocardial infarction. Lancet 2:417 (1968)

64. Schettler, G.: Innere Medizin. Band I. Thieme Verlag Stuttgart

65. Schmidt-Mathiesen, H.: Das normale menschliche Endometrium. Thieme Verlag Stuttgart

66. Ufer, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Walter de Gruyter Berlin-New York 1972

67. Vessey, M.P., R. Doll: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. Brit. med. J. II:199 (1968)

68. -, -: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further Report. Brit. med. J. II:651 (1969)

69. -: Oral contraceptives and thromboembolic disease. Amer. Heart. J. 77:153 (1969)

70. -, -, A.S. Fairbairn, G. Glober: Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives. Brit. med. J. III:123 (1970)

71. Voit, D., W. Dorndorf: Schlaganfälle nach Einnahme von Ovulationshemmern? Deutsch. med. Wschr. 96:412 (1971)

72. Welin, G., T. Persson: Oral contraceptive and the thrombosis of the coeliac artery. Lancet 2:1348 (1968)

73. Whitty, C.W.M., J.M. Hickaday, M.M. Whitty: The effect of oral contraceptives on migraine. Lancet 1:856 (1966)

74. Zweens, J.: The influence of pregnancy on the extracoronary blood supply of the rat heart. Cardiologia (Basel) 37:12 (1960)

Für die sprachliche Korrektur der Arbeit danke ich meinem Ehemann, Herrn Rechtsreferendar Rainer Holzinger.

LEBENSLAUF

Als Tochter von Jaroslav Panovský und Jarmila Panovská wurde ich, Renata Holzinger, geb. Panovská, am 7. Mai 1947 in Prag geboren. Nach dem Abitur im Jahre 1965 arbeitete ich ein Jahr als Kinderschwester und im Herbst 1966 begann ich mit dem Medizinstudium an der Karls-Universität in Prag. Nach den Ereignissen im August 1968 verließ ich die Tschechoslowakei und setzte mein Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort. Meine Semester aus Prag wurden anerkannt, jedoch mußte ich die Ärztliche Vorprüfung im März 1969 teilweise ein zweites Mal ablegen. Im Dezember 1972 werde ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen abgeschlossen haben.

Für die finanzielle und ideelle Förderung während meines Studiums in der BRD danke ich der Friedrich-Ebert-Stiftung.